

## 8. La maturazione del cervello: tempistica, direzione, regole ed eventi

---

Bricolo Francesco <sup>1</sup>, Zoccatelli Giada <sup>2</sup>, Serpelloni Giovanni <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento delle Dipendenze ULSS 20 Verona - Unità di Neuroscienze

<sup>2</sup> Servizio di Neuroradiologia - Ospedale Civile Maggiore di Verona - AOUI

<sup>3</sup> Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri

La condizione ideale per la crescita sana di ogni essere umano è quella di avere un patrimonio genetico adeguato e di essere inserito in un ambiente nel quale sia gli aspetti fisici che le regole educative siano in grado di dare stimoli adeguati ad ogni epoca di vita, sia per i maschi che per le femmine.

Il tema della maturità cerebrale sta riscuotendo un notevole interesse sia nell'ambito scientifico che in quello educativo. Ci si rende conto, infatti, che le informazioni che provengono dalle neuroscienze possono avere forti ricadute pratiche e influenzare profondamente il vivere quotidiano.

Recenti studi hanno dimostrato come il cervello di un adolescente sia ancora immaturo, cioè non abbia ancora terminato completamente il proprio sviluppo, e come la sostanza bianca cerebrale e la sostanza grigia subiscano cambiamenti strutturali anche dopo la pubertà.

L'essere umano cresce seguendo due regole principali: quella del "Top-Down" e quella del "Bottom-Up". Ciò significa che l'individuo si sviluppa secondo l'interazione tra potenzialità geneticamente prestabilite e stimoli provenienti dall'ambiente. Per meccanismo di Top-Down s'intende in genere il drive interno genetico, mentre per meccanismo di Bottom-Up s'intende la stimolazione proveniente dall'ambiente esterno (Taylor A.G. 2010). È necessario considerare questa interazione per comprendere a pieno i fenomeni che avvengono durante la crescita in un adolescente.

Il rapporto ormone/cervello incentiva il bisogno di emozioni e sensazioni forti, mentre le aree cerebrali preposte alla capacità di giudizio sono ancora immature: per questo gli adolescenti hanno più difficoltà a prendere decisioni mature e a comprendere le conseguenze delle proprie azioni. Questo li porta ad essere più vulnerabili alle situazioni a rischio, quali, ad esempio, consumare sostanze stupefacenti o assumere comportamenti di tipo trasgressivo.

A partire dal concepimento, il viaggio dell'embrione per diventare un organismo maturo è straordinariamente complesso. La crescita dell'uovo fecondato,

Alla nascita

Top-down e  
Bottom-up

Sviluppo del  
sistema nervoso



per svolgersi regolarmente e nei tempi previsti, necessita di un ambiente che fornisca stimoli adeguati ad un sano sviluppo cellulare. Se si considerano le cellule cerebrali, stime recenti suggeriscono che esse siano formate da circa 100 miliardi di neuroni e da un numero almeno pari di cellule gliali. I neuroni comprendono diversi tipi di cellule che formano tra loro una rete vastissima di interazioni, circa 100 trilioni di connessioni. Questi numeri suggeriscono quanto siano articolate e complesse la crescita e lo sviluppo del cervello.

La vita è un processo straordinario, basti pensare che un essere umano si sviluppa a partire da una cellula uovo del diametro di 100-150  $\mu\text{m}$  fecondata da uno spermatozoo lungo solo 60  $\mu\text{m}$ . Dalla fusione, si forma un'unica cellula, lo zigote, che porta dentro di sé le informazioni genetiche necessarie alla crescita di un nuovo individuo. I cromosomi contengono il programma genetico completo per sviluppare l'embrione durante la vita prenatale.

Il sistema nervoso si sviluppa a partire dalla prima settimana dopo il concepimento, da uno strato cellulare chiamato ectoderma. Alla fine delle prime otto settimane, l'embrione umano presenta abbozzi di quasi tutti gli organi del corpo ma il cervello è l'organo che cresce più rapidamente e rappresenta da solo metà della grandezza totale dell'embrione. Il peso del cervello varia nei diversi stadi della vita e può quindi essere considerato un indicatore dei molti processi che portano alla piena maturazione cerebrale.

La forma e le connessioni cerebrali dipendono principalmente dalle disposizioni genetiche che dirigono la produzione di ogni proteina cellulare. I geni rappresentano quindi fattori intrinseci, che originano nel cervello in via di sviluppo.

Lo sviluppo cerebrale è influenzato anche da fattori estrinseci. Per l'essere umano, che dipende dal nutrimento della madre per svilupparsi, un fattore estrinseco importante è il nutrimento dato al feto, ossia i nutrienti necessari affinché le disposizioni genetiche possano costituirsi. In mancanza di nutrimento, o in caso di alterazioni nella distribuzione dei nutrienti, si possono verificare gravi effetti sullo sviluppo cerebrale.

Un ulteriore fattore estrinseco cellulare è rappresentato dai fattori neurotrofici, importanti meccanismi in grado di regolare la morte o la crescita delle cellule.

#### L'esperienza

Inoltre, anche l'esperienza, l'insieme delle conoscenze acquisite attraverso gli stimoli forniti dall'ambiente esterno, porta allo sviluppo di nuove connessioni cerebrali e rafforza quelle già esistenti. Tale fenomeno sta alla base dell'apprendimento e influisce sulla maturazione cerebrale.

#### La neuroplasticità

Il cervello ha la capacità di modificarsi continuamente nel corso della vita. Esso è dipendente dall'esperienza che ne permette l'adattamento ad un ambiente in continua variazione. Questa capacità cerebrale di continuo adattamento viene definita "neuroplasticità" e dipende dalle caratteristiche dei singoli neuroni, in grado di modificare la loro capacità di comunicare l'uno con l'altro attraverso le sinapsi e la neurotrasmissione. In altre parole, nel cervello avvengono dei cambiamenti nelle risposte chimiche e molecolari dei neuroni che portano alla riorganizzazione di interi circuiti neurali: la plasticità neurale coinvolge infatti non singole regioni ma sistemi di intercomunicazione tra aree con conseguenti cambiamenti cognitivi e comportamentali. La neuroplasticità è quindi un meccanismo fisiologico che permette la maturazione cerebrale nel bambino, ma avviene anche in età adulta durante l'apprendimento e la memorizzazione, oppure dopo un trauma e la successiva riabilitazione. Comprendere i meccanismi implicati nella neuroplasticità

del cervello maturo è quindi rilevante per la comprensione della plasticità normale e patologica.

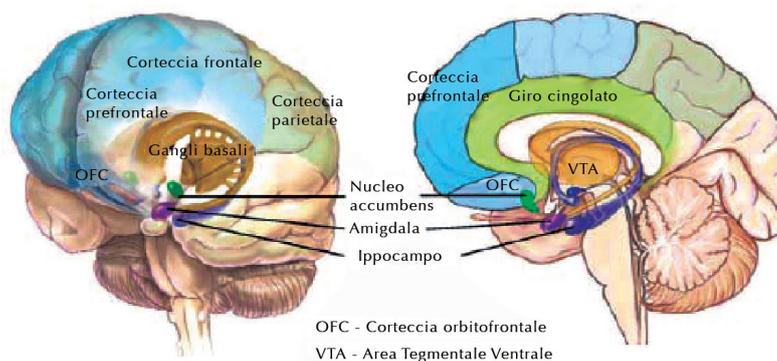
L'uomo, come tutti gli esseri animali, ha la capacità di perseguire uno o più obiettivi organizzando comportamenti complessi che gli permettano di conseguirli.

Se avere un patrimonio genetico sano è la condizione indubbiamente migliore per avere uno sviluppo adattivo, cioè che consenta l'integrazione della persona sia da un punto di vista sociale che ambientale, la genetica non basta. Un corretto sviluppo necessita anche di fasi temporalmente organizzate, in un contesto ambientale adeguato, secondo disposizioni genetiche ben definite. Questo tipo di organizzazione vale per la maggior parte delle funzioni vitali umane.

La capacità dell'uomo di perseguire degli obiettivi si fonda su meccanismi che potremmo indicare con il termine di "driver" e "controller". Per "driver" s'intende la pulsione che può riguardare per esempio la sete, la fame, il sonno, il sesso. Per "controller" s'intende invece la funzione che ci permette di decidere se, dove, quando e come realizzare quel bisogno. Il controller ha la funzione di filtrare i nostri bisogni secondo le variabili del luogo, del tempo e delle modalità.

Come indicato in Figura 1, le aree del "drive" sono quelle sottocorticali, rappresentate dal sistema limbico, mentre le aree del "controller" coinvolgono la corteccia frontale e la corteccia cingolata anteriore.

**Figura 1** - Principali aree cerebrali del "drive" e del "controller". Il sistema limbico, formato dall'area tegmentale ventrale (VTA), il nucleo accumbens (NAC), l'amigdala e l'ippocampo), rappresenta il "drive" cerebrale, è coinvolto nel sistema di ricompensa del cervello e controlla impulsi, emozioni e memoria. La corteccia frontale (OFC) rappresenta il sistema "controller" ossia l'area corticale per la cognizione e la pianificazione delle azioni.



## I cambiamenti legati all'età

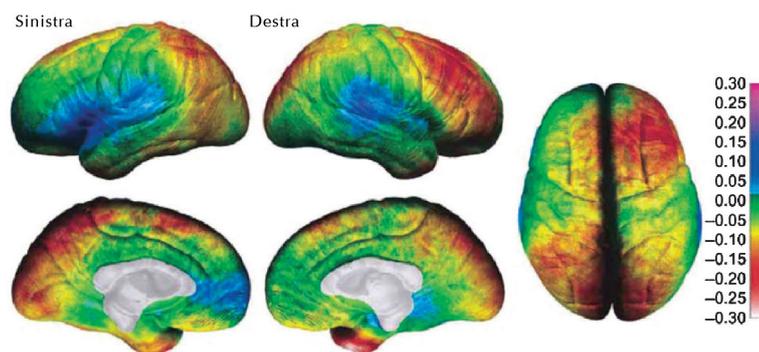
Il cervello cambia continuamente al crescere dell'età. Sono stati fatti numerosi studi volti a definire come avvengano questi cambiamenti (Sowell et al. 2004). Giedd (1999), in un studio sull'età evolutiva, ha quantificato lo sviluppo corticale umano misurando la densità della sostanza grigia in ciascun lobo, punto per punto. Dalle immagini di RM è stata costruita una mappa del cervello di

Comportamenti finalizzati: driver e controller

Il cervello cambia continuamente con l'età

13 bambini seguiti per un periodo di 10 anni. I bambini sono stati sottoposti a scansioni RM ogni due anni, per otto anni dal momento del reclutamento, e ad un colloquio diagnostico strutturato per ogni visita per confermare l'assenza di disturbi psichiatrici. Lo studio ha misurato quali aree cerebrali si modificano nel corso del tempo, tra i 4 e i 21 anni di età. Si verifica una iniziale perdita di sostanza grigia intorno ai 4-8 anni di età nelle aree parietali dorsali e sensorie motorie, estendendosi lateralmente e caudalmente nelle corteccie temporali e anteriormente nelle aree prefrontali dorsolaterali. Le prime aree cerebrali a maturare sono quelle per la gestione delle funzioni primarie (sensorimotorie). Le aree con funzioni più avanzate (coinvolte nell'orientamento spaziale, nel linguaggio e nel ragionamento) maturavano per ultime, in tarda adolescenza.

**Figura 2** - Grado di modificazione annuale dello spessore corticale espresso in millimetri (scala colorimetrica sulla destra). La massima perdita di materia grigia viene mostrata in gradazioni rosso e il massimo acquisto di sostanza grigia in gradazioni di blu. Sono stati sottoposti a scansione per due volte (a distanza di due anni) 45 bambini tra i 5 e gli 11 anni di età. Fonte: Sowell et al. 2004, *Longitudinal mapping of cortical thickness and brain growth in normal children*.



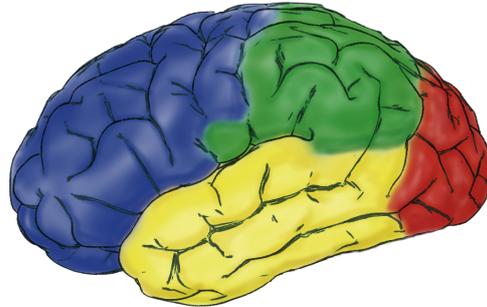
#### Nascita del cervello

A partire dalla nascita, nel cervello umano si verificano continue e profonde modificazioni ormonali e fisiologiche. Con un peso di circa 1,35 chilogrammi, l'encefalo umano rappresenta uno degli organi più sviluppati. Deriva da tre vescicole primordiali, che a loro volta si suddividono in strutture con caratteristiche distintive e funzioni specialistiche. Il mesencefalo e il romboencefalo formano il tronco cerebrale, una struttura che si trova tra il midollo spinale e il prosencefalo. Il mesencefalo riceve ed integra informazioni sensoriali di diverso tipo. Il romboencefalo è costituito a sua volta da tre parti (bulbo, ponte e cervelletto) che controllano rispettivamente l'omeostasi, i diversi impulsi nervosi e la coordinazione motoria.

I processi nervosi più complessi hanno sede nella corteccia, dove originano i processi integrativi più elevati come la formazione degli schemi mentali, la memoria e l'apprendimento. Il prosencefalo comprende due strutture: il diencefalo e il telencefalo. Il diencefalo è formato da due centri di integrazione delle informazioni: il talamo e l'ipotalamo. Il telencefalo è costituito da due emisferi (cerebrali).

La corteccia è suddivisa in 4 lobi (frontale, parietale, temporale e occipitale), ognuno caratterizzato da specifiche funzioni.

**Figura 3** - Visione laterale dell'emisfero sinistro suddiviso in 4 lobi: il lobo frontale (in blu), sede delle funzioni cognitive superiori come il ragionamento, il pensiero astratto e il linguaggio; il lobo temporale (in giallo) sede della percezione uditiva, della memoria e dell'emotività. Il lobo parietale (in verde) elabora le relazioni visuo-spaziali, per l'integrazione della propiocezione con le altre sensibilità. Infine il lobo occipitale (in rosso) specializzato nell'elaborazione ed integrazione degli stimoli visivi.

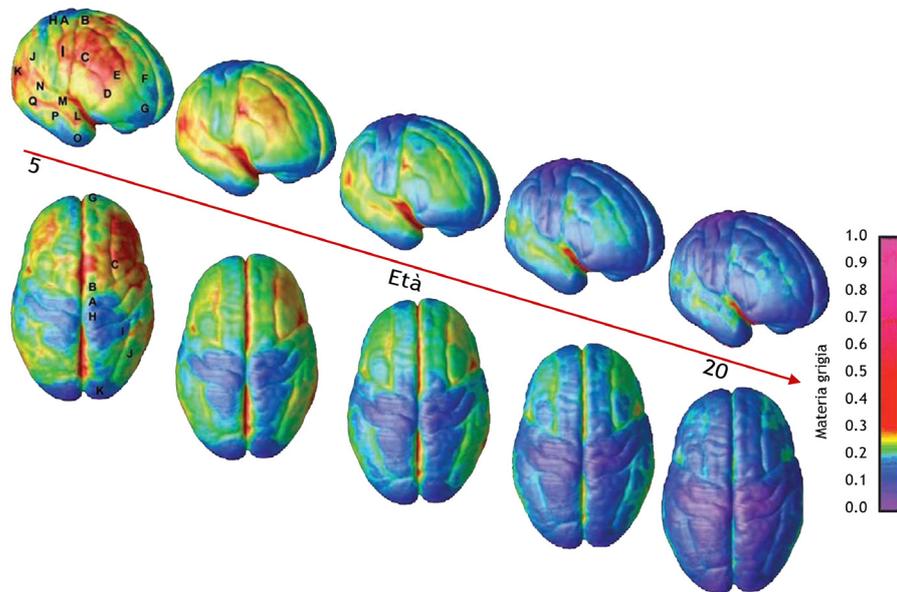


Il cervello di un adolescente di 14-15 anni è parzialmente sviluppato e fortemente legato alle emozioni. Il sistema limbico che media l'emotività e gli impulsi si sviluppa infatti precocemente, ed è situato nelle strutture profonde del cervello. La corteccia prefrontale e frontale, che sono le parti legate alla razionalità, alla cognizione, alle funzioni sociali e al linguaggio, maturano più tardi, attorno ai 25 anni. Sono le regioni che modulano le decisioni prese d'impulso sotto la spinta delle emozioni. La prevalenza di comportamenti a rischio durante l'adolescenza può essere quindi facilmente spiegabile dall'immaturità di alcune regioni cerebrali rispetto ad altre, come per esempio dal basso controllo delle regioni corticali frontali sugli impulsi primari. Le diverse aree corticali raggiungono il loro picco di densità di materia grigia a differenti età: nel lobo frontale, ad esempio, il picco può giungere anche nella terza decade di vita (Sowell, Peterson, Thompson, Welcome, Henkenius e Toga, 2003), tanto che la corteccia prefrontale dorso laterale è l'ultima area corticale a raggiungere lo spessore definitivo (Lenroot e Giedd, 2006). Durante gli anni '90 del secolo scorso, il National Institute of Mental Health (NIMH), ha intrapreso degli studi sul cervello indagando la maturità cerebrale. Ricercatori come J. Giedd e N. Gogtay hanno cercato di comprendere che cosa fosse la maturità cerebrale e come questa avvenisse. La Figura 4 riportata mostra con chiarezza l'evoluzione della materia grigia cerebrale verso la piena maturazione nel corso degli anni. Le aree di colore rosso, giallo e verde, che caratterizzano i primi anni di vita e l'adolescenza, rappresentano circuiti neurali non ancora strutturati. Attorno ai 20 anni, la corteccia cerebrale, rappresentata con il blu, raggiunge la piena maturazione cerebrale. La corteccia prefrontale dorso laterale (DLPFC) è quindi l'ultima parte della corteccia a maturare. Le immagini in basso mostrano in 4 tappe evolutive (dai 5 ai 20 anni di età) lo slittamento dal rosso (meno maturo) al viola (più maturo), della maturazione cerebrale della DLPFC (quadrato bianco).

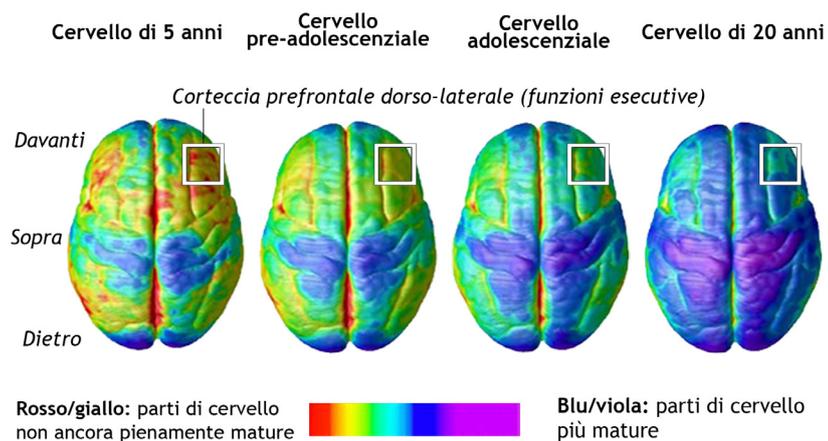
La maturazione  
cerebrale nel  
cervello di  
un adolescente



**Figura 4** - Evoluzione nel tempo (dai 5 ai 20 anni d'età) della normale maturazione cerebrale. Le regioni corticali per l'elaborazione delle funzioni primarie si sviluppano velocemente e prima delle regioni per le funzioni cognitive di ordine superiore (emozioni e autocontrollo). In particolare la corteccia prefrontale, per il suo ruolo nel controllo delle funzioni esecutive, conclude tardivamente il proprio percorso maturativo, attorno ai 20 anni d'età. Fonte: Paul M. Thompson, *Dynamic Mapping of Human Cortical Development during Childhood through Early Adulthood*.



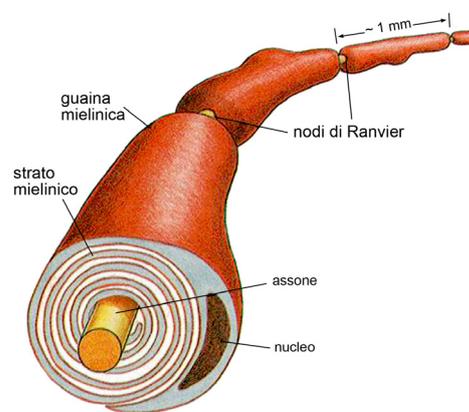
**Figura 5** - Sviluppo temporale della corteccia prefrontale dorso laterale (DLPFC): in rosso viene mostrata l'area nella fase ancora immatura, in viola nella piena maturazione funzionale. Fonte: National Institute of Mental Health; Paul Thompson, Ph.D., UCLA Laboratory of Neuro Imaging.



Lo sviluppo cerebrale non si conclude comunque con l'adolescenza ma continua in età adulta, anche se con modalità meno impetuose. Studi longitudinali di neuroimmagine strutturale che hanno seguito lo sviluppo cerebrale di centinaia di adolescenti (per una rassegna si vedano Giedd, 2008; Lenroot e Giedd, 2006), dimostrano come durante l'adolescenza esista un incremento lineare della sostanza bianca, grazie ad una continua mielinizzazione degli assoni. Tutti i nervi nel sistema nervoso periferico e alcune fibre nervose nel sistema nervoso centrale sono ricoperte da una guaina mielinica. La mielina è una sostanza lipidica che isola elettricamente l'assone del neurone e consente la massima velocità nella conduzione dell'impulso nervoso.

## Mielinizzazione

**Figura 6** - La mielina avvolge l'assone neuronale come una guaina protettiva e isolante e consente la massima velocità dell'impulso nervoso.



All'inizio dell'adolescenza si ha un nuovo periodo di intensa sinaptogenesi, cioè di proliferazione di nuove sinapsi, successivo a quello dei primi anni di vita, e che termina solo con la morte dell'individuo. In questo periodo di vita, infatti, si assiste ad un progressivo aumento della sostanza grigia, che raggiunge un picco di densità, oltre il quale si verifica un momento di stasi. La sinaptogenesi, quindi, è un processo di formazione e maturazione delle sinapsi neuronali necessario all'alta specificità delle connessioni cellulari.

## Sinaptogenesi

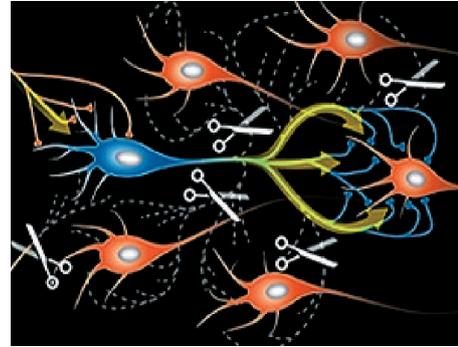
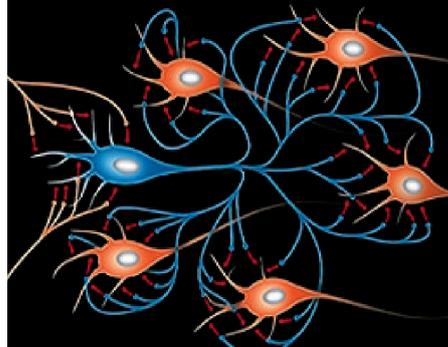
In un momento specifico per ogni area corticale, inizia il processo di pruning sinaptico, cioè lo sfoltimento delle sinapsi scarsamente utilizzate (Edelman, 1987). Questi meccanismi portano alla ridefinizione dei circuiti cerebrali che acquistano maggiore efficienza funzionale. Il biologo statunitense Gerald Edelman (1987) ha chiamato questo sfoltimento delle sinapsi "darwinismo neurale" secondo la logica "use-it-or-lose-it". In altre parole, rimangono e si strutturano quelle connessioni che vengono effettivamente utilizzate (McDowell JJ 2009). Al contrario, le connessioni meno utilizzate, vengono eliminate e/o sostituite.

## Pruning sinaptico



**Figura 7** - Nel cervello dell'adolescente si formano nuove sinapsi che mettono in comunicazione tra loro neuroni vicini.

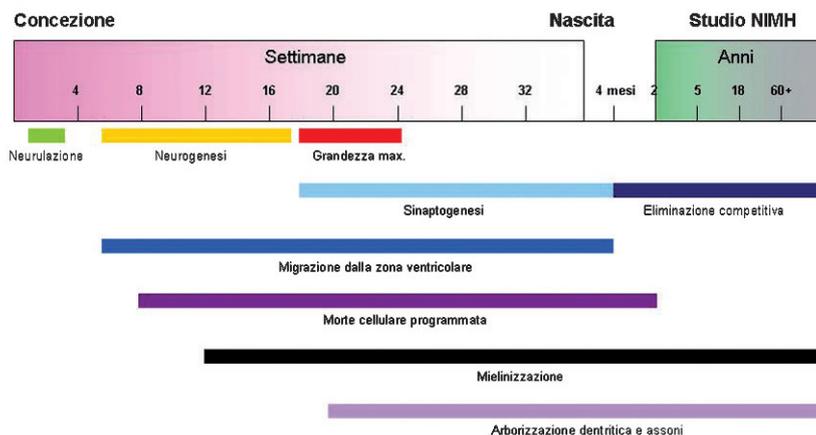
**Figura 8** - Le sinapsi non utilizzate vengono eliminate per rafforzare altri canali comunicativi (efficienza funzionale).



“Use it or loose it”

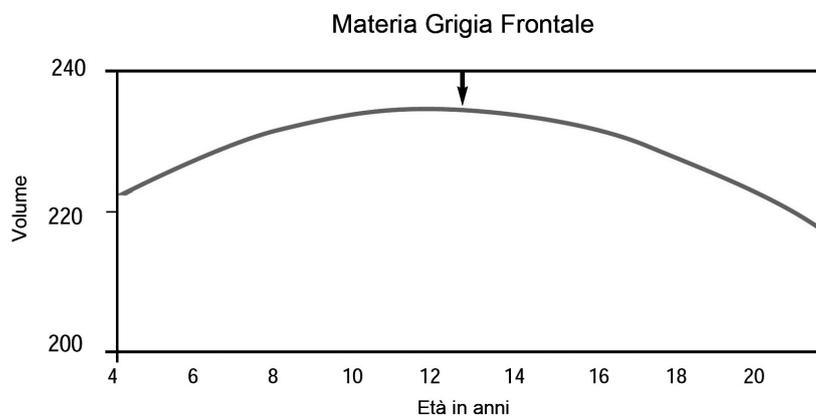
La regola del “use it or loose it” (usalo o perdilo) aiuta a comprendere con maggior precisione il modello del “drive” e del “controller” e a collocarlo nelle varie fasi di vita. Questa regola prevede che le connessioni neurali maggiormente utilizzate vengono strutturate e rafforzate mentre le connessioni poco utilizzate tendono a strutturarsi meno. In altre parole, è importante che dall’ambiente arrivino continuamente stimoli che mantengano un equilibrio tra drive e controller. Pertanto, il sistema educativo in cui il soggetto e’ inserito deve favorire il pieno sviluppo delle capacità di controllo, cioè fornire stimoli che inibiscano comportamenti volti al solo soddisfacimento degli impulsi (drive) per una piena strutturazione del controller a livello della corteccia prefrontale. A sostegno di ciò, alcuni studi condotti negli anni 2000 hanno indagato l’attivazione delle aree cerebrali in soggetti adulti e in soggetti adolescenti. I due gruppi sono stati valutati per lo svolgimento del medesimo compito mostrando risultati diversi attribuibili al diverso funzionamento cerebrale di adulti e adolescenti. Nello specifico, gli adolescenti attivano meno la corteccia orbitofrontale (OFC), la corteccia frontale ventrolaterale (VLPFC), la corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC) e la corteccia cingolata (CC).

**Figura 9** - Dal concepimento alla nascita si verificano una serie di fenomeni di sviluppo cellulare (neurogenesi e sinaptogenesi) che portano alla formazione o eliminazione di sinapsi, e guidano lo sviluppo del cervello umano nelle diverse fasce d’età.

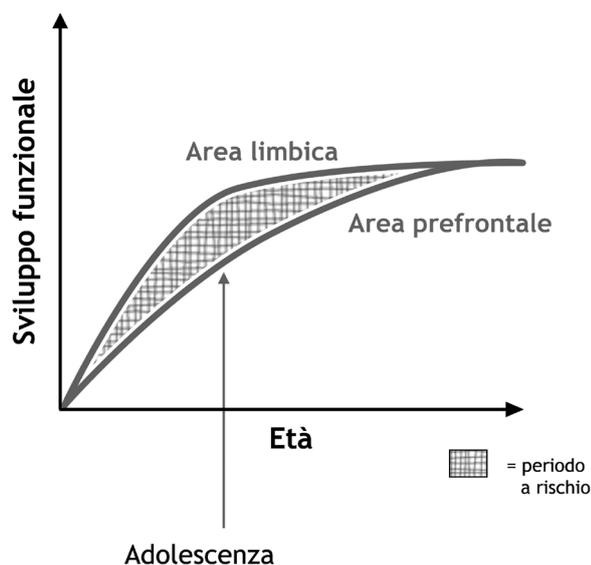


Un fenomeno simile alla sinaptogenesi accade usualmente nei primi anni di vita. La sostanza grigia dunque aumenta di densità e raggiunge il plateau con un andamento ad "U rovesciata" in quanto questo aumento della sostanza grigia può essere rappresentato come una U rovesciata (figura in basso). La massima densità neuronale della sostanza grigia nella corteccia frontale avviene attorno ai 12-13 anni di vita. Successivamente, per il fenomeno del "pruning sinaptico", c'è una riduzione del volume totale corticale dato dall'eliminazione delle connessioni neuronali meno usate, e dal consolidamento dei network più fortemente utilizzati.

**Figura 10** - Rappresentazione grafica dello sviluppo della materia grigia cerebrale. Il picco di densità viene raggiunto attorno ai 12-13 anni di vita (come indicato dalla freccia), per poi diminuire verso i 20 anni di età (forma ad U rovesciata).



**Figura 11** - Il periodo di rischio (risk period) è definito dall'are tratteggiata dalla quale risulta che le regioni limbiche, deputate al sistema di gratificazione, maturano prima delle regioni frontali deputate al controllo.





Prove  
elettrofisiologiche  
della maturità  
cerebrale

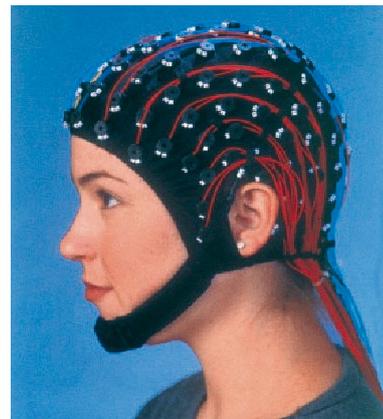
L'elettroencefalogramma (EEG) registra l'attività elettrica cerebrale tramite elettrodi di superficie posizionati sulla testa. La continua fluttuazione della normale attività cerebrale induce piccole differenze di potenziale elettrico (milionesimi di volt, microvolt) che vengono amplificate e registrate. Si ottiene così un tracciato che segna per ciascun elettrodo le variazioni del voltaggio nel tempo. Poiché ogni elettrodo riflette in prima linea l'attività della parte cerebrale più vicina, l'EEG è in grado di fornire informazioni non solo su attività elettriche anomale, ma anche sulla loro localizzazione.

L'attività elettrica cerebrale si modifica con l'età. Ciò significa che si assiste ad una variazione delle onde elettriche cerebrali a seconda dello stato di maturazione neuronale. Pertanto, attraverso lo studio dei tracciati, l'EEG è in grado di rilevare tali variazioni e di fornire quindi indicazioni circa il cambiamento dell'attività elettrica cerebrale nella varie fasi di vita.

A tal proposito, il Prof. Campbell della University of California Davis ha studiato la fase NON REM del sonno in un gruppo di adolescenti. Tale fase caratterizzata da onde di bassa frequenza, elevata ampiezza e assenza di movimenti oculari rapidi, risulta diminuita nei soggetti adolescenti rispetto agli adulti.

Ciò significa che l'NREM (non REM) può rappresentare un parametro elettrofisiologico capace di mostrare il grado di maturità cerebrale dell'individuo.

**Figura 12** - Esempio di posizionamento della cuffia con gli elettrodi per la misurazione dell'attività elettrica cerebrale.



Riassunto:  
gli elementi  
dello sviluppo  
cerebrale

Per riassumere quanto detto fin'ora e tenendo conto che le conoscenze nell'ambito delle neuroscienze, e quindi anche circa la maturazione cerebrale, sono in continuo aggiornamento, è comunque possibile, ad oggi, fissare quattro elementi di riferimento che caratterizzano lo sviluppo del cervello: il tempo, gli eventi, le regole e la direzione.

La corteccia cerebrale raggiunge la sua piena maturità dopo il 20° anno di vita, dunque alla fine del quarto lustro di vita e all'inizio del quinto. Nel periodo dell'adolescenza il cervello procede a produrre un altissimo numero di sinapsi (sinaptogenesi). Successivamente a questa produzione di sinapsi si procede al cosiddetto sfoltimento (pruning). I network neuronali, infatti, si strutturano in funzione del loro uso, cioè a seconda del fatto che essi vengano o meno utilizzati e delle frequenze con cui vengono utilizzati. Quelli che non vengono utilizzati, o vengono utilizzati meno, vengono eliminati. La sinaptogenesi e il pruning rispettano una logica precisa legata alla regola del "use it or lose it" (usalo/perdilo).

L'ultimo elemento che caratterizza la maturazione cerebrale è la direzione. Il cervello umano contiene tre diversi "cervelli" interni che sono il tronco encefalico, il mesencefalo/diencefalo e gli emisferi cerebrali con la neocorteccia. La corteccia è certamente la struttura più recente in termini di evoluzione; a seguire si è strutturato il mesencefalo/diencefalo e, infine, la struttura più antica è il tronco encefalico. La maturazione avviene prima nelle parti di corteccia più antiche e poi in quelle più recenti, in modo che alla nascita siano assicurate le funzioni vitali mentre le funzioni più complesse hanno il tempo di strutturarsi in maniera completa anche dopo la nascita. La neocorteccia, infine, matura in una direzione rostro caudale, cioè da dietro in avanti.

**Tabella 2** - Elementi dello sviluppo cerebrale.

N.	MATURITA'	DESCRIZIONE
1	Tempo	- 20° anno di vita
2	Eventi	- Sinaptogenesi - Pruning - Mielinizzazione
3	Regole	- Usare/perdere
4	Direzione	- Dal basso verso l'alto

### Alterazioni del normale sviluppo cerebrale

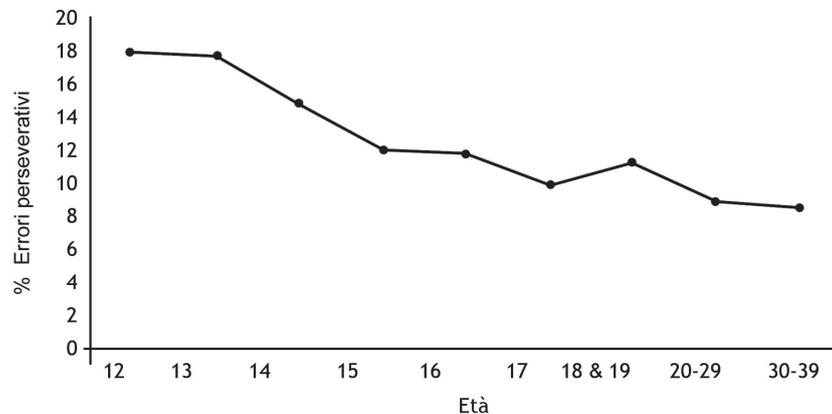
Negli studi condotti dal National Institute of Health (NIH) è emerso che disturbi del comportamento che si manifestano negli adolescenti possono derivare da alterazioni del normale sviluppo cerebrale. In particolare, tale alterazione si manifesta con un significativo ritardo della maturazione della corteccia rispetto ai ragazzi sani.

Un team di ricercatori del Children's Hospital del Michigan (USA) hanno riportato i risultati ottenuti in uno studio sulla deprivazione socio-emozionale in bambini rimasti orfani ed istituzionalizzati. I dati mostrano un alterato metabolismo funzionale nelle strutture limbiche, nella corteccia, nell'ippocampo e nell'amigdala.

Gli studiosi hanno analizzato l'integrità delle fibre di sostanza bianca che collegano tra loro le aree cerebrali, scoprendo un sostanziale cambiamento strutturale nel fascicolo uncinato sinistro. Questo risultato spiega come le difficoltà cognitive e comportamentali spesso riscontrate nei bambini cresciuti in orfanotrofio, dipendono da alterazioni strutturali e funzionali del cervello posto in condizioni di deprivazione socio-emozionale.

Per dimostrare questa relazione tra funzione cerebrale e azione comportamentale, alcuni ricercatori (Lawrence N.S., 2009) hanno utilizzato un test cognitivo, noto come Iowa Gambling Task (IGT), per misurare il numero di errori commessi da soggetti sani durante l'esecuzione del compito assegnato. Le evidenze mostrano che vi è una riduzione del numero degli errori effettuati all'aumentare dell'età del soggetto. Analoghi risultati sono stati ottenuti da Heaton e colleghi (1993) utilizzando il Wisconsin Card sorting Task.

**Figura 14** - Heaton (1993) ha studiato la correlazione tra età del soggetto e percentuale di errori commessi utilizzando il Wisconsin Card Sorting Test. La corteccia frontale, sede delle capacità cognitive superiori e del controllo comportamentale, si sviluppa pienamente verso i 20-21 anni. La capacità quindi, di evitare errori di tipo perseverativo (ripetere continuamente lo stesso errore) aumenta all'aumentare dell'età, per la maggiore strutturazione della corteccia frontale in grado di operare un'azione di controllo attentivo.



### Deprivazione

È ormai noto che i bambini che hanno vissuto all'interno di orfanotrofi hanno una maggiore prevalenza di disturbi psichiatrici rispetto ai ragazzi che sono cresciuti in famiglia. Pluye (2001), studiando una popolazione di oltre 1000 soggetti, ha riscontrato una prevalenza di disturbi psichiatrici del 54% nella popolazione istituzionalizzata, cioè cresciuta in orfanotrofi. Zeanah (2009), paragonando quella popolazione ad un gruppo di controllo, ha riscontrato una prevalenza di disturbi psichiatrici del 53,2% versus 22,0% nella popolazione non istituzionalizzata.

Seguendo il modello teorico del Top-Down e del Bottom-up, il gruppo di ricercatori diretto da Hanry Chugani presso la Wayne State University, School of Medicine di Detroit, ha dato inizio ad una serie di studi volti a verificare l'ipotesi che la deprivazione sociale potesse alterare la crescita e la maturità del cervello in soggetti in età evolutiva. L'idea di fondo era che i soggetti cresciuti in orfanotrofi fossero stati in qualche modo "deprivati", non avessero cioè ricevuto adeguati stimoli ambientali.

Lo studio è stato realizzato indagando la popolazione di ragazzi negli orfanotrofi dell'Est europeo.

Sono stati introdotti termini quali "early severe socioemotional deprivation" (Eluvathingal 2006), o "early deprivation" (Behen 2009; Govindan 2009) per indicare la profonda deprivazione sociale riscontrata a livello comportamentale nei soggetti cresciuti negli orfanotrofi.

Dagli studi sulla morfologia cerebrale di questi bambini è emersa una sensibile riduzione della sostanza bianca nei lobi frontali, temporali e parietali, in particolare di alcuni fasci cerebrali coinvolti nei processi linguistici.

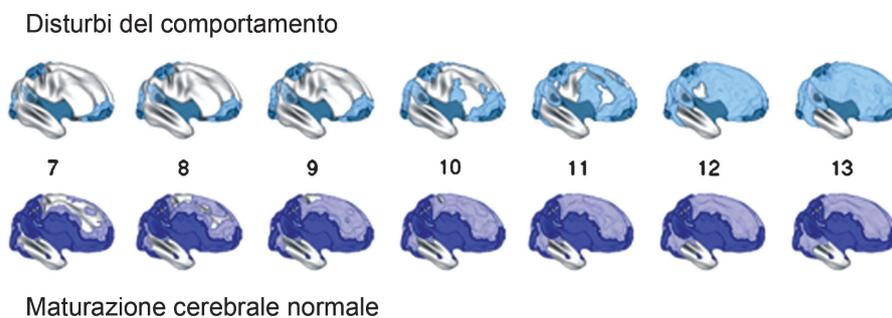
Questo studio ha inoltre messo in luce la correlazione esistente tra il tempo di permanenza negli orfanotrofi con il punteggio ai test per i disturbi di attenzione e iperattività (Govindan RM 2010). Ciò significa che all'aumentare della permanenza negli istituti, crescevano i disturbi di attenzione e di comportamento. Sebbene il cervello nel suo sviluppo segua un modello geneticamente guidato, esperienze di deprivazione ambientale possono alterare la normale traiettoria di maturazione cerebrale (Giedd 2005).

Utilizzando una tecnica particolare di Risonanza Magnetica, in grado di analizzare l'integrità delle fibre della sostanza bianca cerebrale (il tensore di diffusione o DTI), un gruppo di ricercatori americani ha recentemente dimostrato la correlazione tra alterata connettività delle fibre cerebrali e i comportamenti devianti riscontrati in bambini cresciuti in orfanotrofi. Questi bambini, rispetto ai coetanei vissuti in normali famiglie, mostrano un'anomala distribuzione delle fibre che collegano la corteccia frontale alle aree sottocorticali. Nello specifico, le fibre fronto-striatali risultano ridotte e questa anomalia potrebbe spiegare la presenza dei deficit comportamentali (come l'iperattività, l'impulsività e lo scarso controllo attentivo) nei bambini istituzionalizzati.

Le nuove scoperte sullo sviluppo cerebrale degli adolescenti hanno stimolato ogni sorta di questioni e teorie sull'insorgenza delle malattie mentali infantili e dei disordini cognitivi. Alcuni scienziati americani dell'NIH ora ritengono che i disturbi comportamentali trovati in bambini e adolescenti possano essere correlati al periodo di proliferazione cerebrale. La rapida crescita del tessuto cerebrale nella prima infanzia, specialmente nelle regioni ricche di dopamina, può creare la base per l'aumento delle attività motorie e dei deficit attentivi. La maturazione cerebrale avviene diversamente nei ragazzi con disturbi comportamentali rispetto ai sani.

Disturbi del  
comportamento

**Figura 15** - Uno studio svolto dai ricercatori dell'NIH mostra la differenza nella maturazione corticale di bambini con deficit comportamentali (fila in alto) e un gruppo di controllo di pari età (fila in basso), in un periodo temporale che va dai 7 ai 13 anni. I bambini con disturbi del comportamento mostrano una ridotta crescita cerebrale (aree in azzurro) rispetto a coetanei sani (aree in violetto).



Il gruppo di ricerca della Dott.ssa Beatriz Luna (Asato 2010) ha ben descritto la normale maturità cerebrale distinguendo la parti del cervello che maturano prima e dopo l'adolescenza. Lo studio ha considerato 114 soggetti, tra bambini, adolescenti e adulti. Con la Risonanza Magnetica e la tecnica DTI sono stati ricostruiti i principali fasci di fibre della sostanza bianca. I dati dimostrano l'esistenza di cambiamenti nell'integrità delle fibre in base all'età dei soggetti.

Durante l'adolescenza sono ancora immaturi i fasci associativi, i fasci proiettivi e le connessioni interemisferiche che mantengono il controllo esecutivo "top-down" del comportamento. La maturazione procede in parallelo con i cambiamenti dallo stadio pre-puberale allo stadio puberale, suggerendo l'influenza dei cambiamenti ormonali sullo sviluppo della sostanza bianca.

Dopo l'adolescenza, i fasci associativi e proiettivi raggiungono la piena maturazione. Questa fase dello sviluppo corrisponde alla completa maturazione

Sviluppo  
cerebrale e  
sostanza bianca



delle funzioni “esecutive” da parte della corteccia frontale, che da un punto di vista comportamentale si manifesta con la capacità da parte dell’individuo di pianificare le proprie azioni e le conseguenze future, mettendo in atto una serie di strategie cognitive in grado di gestire e controllare gli impulsi.

Alterazione  
della traiettoria  
di crescita  
cerebrale per uso  
di sostanze

La dipendenza da sostanze stupefacenti costituisce un problema tra gli adulti di numerose società. I giovani iniziano a consumare sostanze anche a undici anni (Relazione annuale al Parlamento 2010). La dipendenza da sostanze, fin dalla giovane età, porta a gravissime modificazioni del normale sviluppo cerebrale, poiché altera i delicati meccanismi neurali ancora immaturi. Queste modificazioni interessano il Sistema Nervoso Centrale a vario livello.

Le moderne tecniche di neuroimmagine hanno dimostrato oltre che danni strutturali, anche danni metabolici consistenti, rilevabili con le tecniche di spettroscopia all’idrogeno.

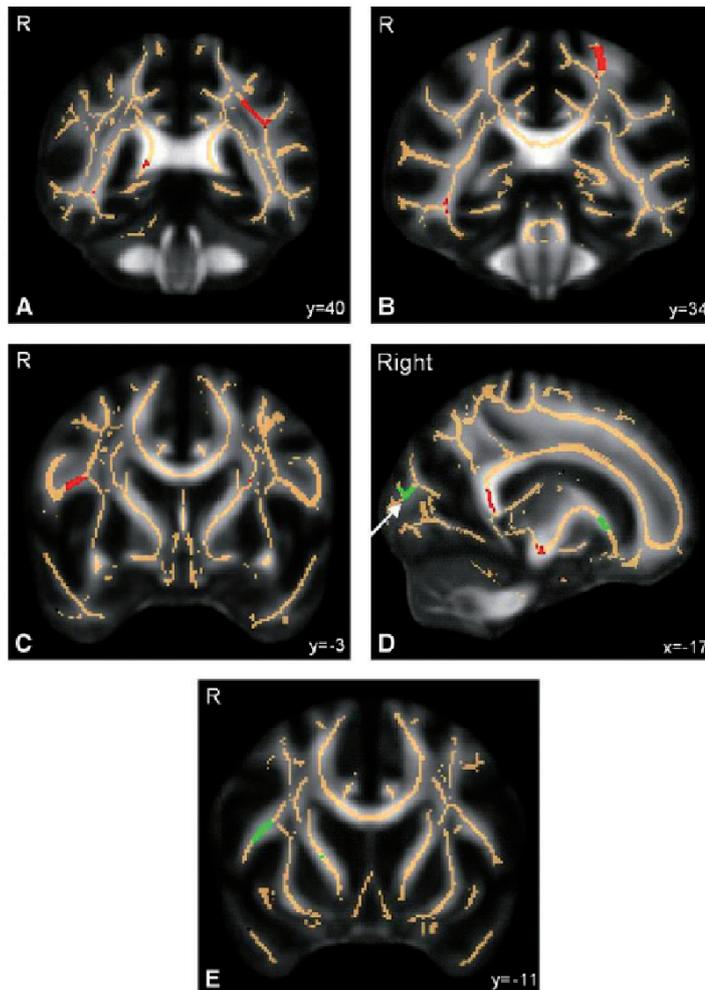
Deprivazione

La cocaina è considerata una droga in grado di provocare danni al cervello e di alterare significativamente le cellule nervose e le sinapsi. Nello specifico, alcuni studi sul funzionamento metabolico cerebrale dopo assunzione di cocaina, hanno dimostrato una drastica riduzione del metabolismo sanguigno addirittura dopo 100 giorni di astinenza dalla sostanza. Gli effetti negativi della cocaina permangono quindi molto a lungo nell’organismo di chi ne fa uso, modificando in modo pesante il funzionamento del cervello che risulta essere “spento” rispetto alla normalità, ma che con tempi adeguati può ripristinare la funzione originaria.

Alcol

Lo sviluppo cerebrale è vulnerabile agli effetti dell’etanolo. Assumere alcol durante l’adolescenza potrebbe alterare la plasticità cerebrale e i processi maturativi, portando a gravi deficit cognitivi e comportamentali. Recenti studi di neuroimmagine hanno dimostrato gli effetti dannosi dell’alcol, in particolare sulla memoria e la capacità di apprendimento. Con la tecnica DTI, alcuni ricercatori americani hanno dimostrato la presenza di nette alterazioni nella sostanza bianca cerebrale, in adolescenti che consumano abitualmente alcol e cannabis (Figura 16). Dalla letteratura scientifica emerge inoltre come una precoce esposizione all’alcol possa attivare il circuito della dipendenza con rimodellamenti a livello cromosomico, eventi che potrebbero indurre alterazioni neurochimiche aumentando la vulnerabilità alla dipendenza da droghe e alcol. Uno studio ha dimostrato vere e proprie alterazioni di funzionamento cerebrale in un gruppo di adolescenti che abusano di alcol. In particolare questi ragazzi mostrano deficit di memoria, che corrispondono ad una ridotta attivazione del giro frontale superiore destro e sinistro, del giro frontale inferiore destro, del giro temporale medio destro, del lobulo paracentrale e della corteccia cingolata anteriore.

**Figura 16** - Regioni di alterato orientamento delle fibre di sostanza bianca cerebrale con tecnica DTI (tensore di diffusione) in adolescenti che fanno uso di alcol e marijuana. In beige è visibile la direzione delle fibre in base all'anisotropia frazionaria (FA), un indice di integrità ed orientamento delle fibre. In rosso si evidenziano le zone dove c'è una riduzione della FA nel A) fascicolo longitudinale superiore sinistro, B) nel giro post-centrale, C) nel giro frontale inferiore. In verde vengono mostrate le aree di aumentata FA nel D) lobo occipitale (parte del cuneo, come indicato dalla freccia bianca), nel E) fascicolo longitudinale superiore destro.



Le anfetamine e le metanfetamine causano gravi danni al sistema nervoso centrale. L'uso e la dipendenza di queste sostanze portano a seri problemi cardiovascolari e cerebrali.

Il primo studio che ha investigato gli effetti delle amfetamine sul cervello con Risonanza Magnetica ad alta risoluzione, è stato condotto dal Dott. Paul Thompson (2009). Le alterazioni strutturali date dal consumo di amfetamine sono molto estese e coinvolgono le aree cerebrali legate alle funzioni mnestiche, alle emozioni e al sistema di gratificazione. Nello specifico, il volume del tessuto cerebrale si riduce di circa il 5 % dopo un consumo di metanfetamine corrispondente a 4 grammi alla settimana per 10 anni.

Il primo studio ad esaminare l'influenza dell'uso della cannabis sulla "girificazione" del cervello, ossia la formazione dei giri e dei solchi cerebrali, è

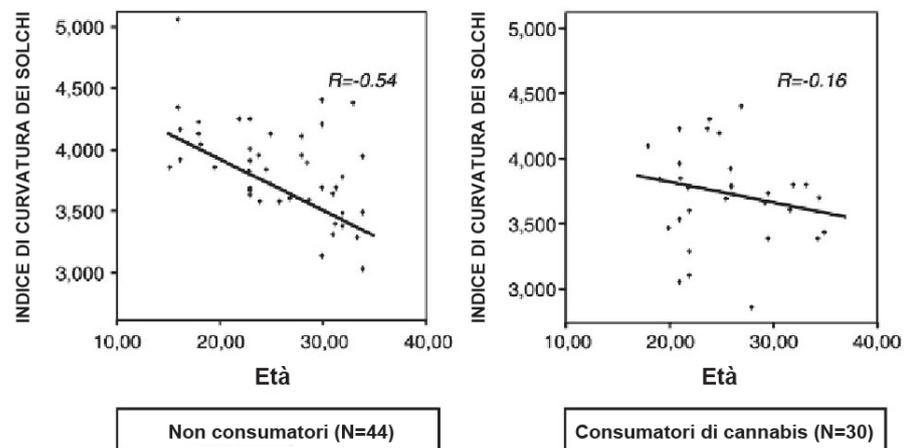
Anfetamine e metanfetamine

Cannabis

stato pubblicato da un team di ricercatori spagnoli che hanno studiato la morfologia del cervello in un campione di trenta ragazzi utilizzando la Risonanza Magnetica encefalica, per determinare se gli adolescenti e i giovani che ne fanno uso abbiano anomalie cerebrali (Mata et al., 2010). I ricercatori hanno confrontato la conformazione strutturale dell'encefalo di questi ragazzi con un gruppo di quarantaquattro volontari sani. I risultati ottenuti dalla ricostruzione della morfologia cerebrale hanno dimostrato che assumendo cannabis, si assiste ad una riduzione dei solchi cerebrali in entrambi gli emisferi, oltre ad uno spessore corticale più sottile nel lobo frontale destro.

La formazione dei giri e dei solchi del cervello rappresenta un normale processo evolutivo, mentre l'uso di cannabis in giovane età sembra portare ad importanti alterazioni morfologiche e asimmetrie emisferiche, che si manifestano attraverso una rallentata girificazione cerebrale. Un cervello sotto l'effetto della cannabis sembra infatti rallentare o distruggere il suo normale processo evolutivo, mostrando una morfologia prematura, simile per struttura ad un cervello di età inferiore rispetto alla propria tappa evolutiva.

**Figura 17** - I grafici mostrano la correlazione esistente tra l'età dei soggetti e la curvatura dei solchi cerebrali nei consumatori di cannabis e nei non consumatori. Nei ragazzi che non fanno uso di cannabis si assiste ad una minore convessità dei solchi al progredire dell'età ( $R=0,54$ ), nei consumatori di cannabis il coefficiente di correlazione tra curvatura dei solchi ed età è significativamente più basso ( $R=0,03$ ). In altre parole, i consumatori di cannabis mostrano una morfologia cerebrale prematura, simile ad un cervello di età inferiore rispetto alla propria tappa evolutiva.



---

Bibliografia

---

- Asato MR, Terwilliger R, Woo J, Luna B. White Matter Development in Adolescence: A DTI Study. *Cereb Cortex*. 2010 Jan 5.
- Ashtari M, Cervellione K, Cottone J, Ardekani BA, Sevy S, Kumra S. Diffusion abnormalities in adolescents and young adults with a history of heavy cannabis use. *Psychiatr Res*. 2009 Jan;43(3):189-204.
- Bava S, Frank LR, McQueeney T, Schweinsburg BC, Schweinsburg AD, Tapert SF. Altered white matter microstructure in adolescent substance users. *Psychiatry Res*. 2009 Sep 30;173(3):228-37. Epub 2009 Aug 20
- Bava S, Jacobus J, Mahmood O, Yang TT, Tapert SF. Neurocognitive correlates of white matter quality in adolescent substance users. *Brain Cogn*. 2010 Apr;72(3):347-354. Epub 2009 Nov 22
- Behen ME, Muzik O, Saporta AS, Wilson BJ, Pai D, Hua J, Chugani HT. Abnormal fronto-striatal connectivity in children with histories of early deprivation: A diffusion tensor imaging study. *Brain Imaging Behav*. 2009 Sep;3(3):292-297
- Berns GS, Moore S, Capra CM. Adolescent engagement in dangerous behaviors is associated with increased white matter maturity of frontal cortex. *PLoS One*. 2009 Aug 26;4(8):e6773
- Campbell IG, Feinberg I. Longitudinal trajectories of non-rapid eye movement delta and theta EEG as indicators of adolescent brain maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Mar 31;106(13):5177-80. Epub 2009 Mar 23
- Campbell IG, Higgins LM, Trinidad JM, Richardson P, Feinberg I. The increase in longitudinally measured sleepiness across adolescence is related to the maturational decline in low-frequency EEG power. *Sleep*. 2007 Dec 1;30(12):1677-87
- Chugani HT, Behen ME, Muzik O, Juhász C, Nagy F, Chugani DC. Local brain functional activity following early deprivation: a study of postinstitutionalized Romanian orphans. *Neuroimage*. 2001 Dec;14(6):1290-301
- Crombie HD. The power of narrative: use it or lose it. *Conn Med*. 2010 Feb;74(2):119-20
- De Bellis MD, Keshavan MS, Beers SR, Hall J, Frustaci K, Masalehdan A, Noll J, Boring AM. Sex differences in brain maturation during childhood and adolescence. *Cereb Cortex*. 2001 Jun;11(6):552-7
- Eluvathingal TJ, Chugani HT, Behen ME, Juhász C, Muzik O, Maqbool M, Chugani DC, Makki M. Abnormal brain connectivity in children after early severe socioemotional deprivation: a diffusion tensor imaging study. *Pediatrics*. 2006 Jun;117(6):2093-100
- Feinberg I, Higgins LM, Khaw WY, Campbell IG. The adolescent decline of NREM delta, an indicator of brain maturation, is linked to age and sex but not to pubertal stage. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006 Dec;291(6):R1724-9. Epub 2006 Jul 20.
- Giorgio A, Watkins KE, Chadwick M, James S, Winmill L, Douaud G, De Stefano N, Matthews PM, Smith SM, Johansen-Berg H, James AC. Longitudinal changes in grey and white matter during adolescence. *Neuroimage*. 2010 Jan 1;49(1):94-103. Epub 2009 Aug 11.
- Govindan RM, Behen ME, Helder E, Makki M, Chugani HT. Altered water diffusivity in cortical association tracts in children with early deprivation identified with Tract-Based Spatial Statistics (TBSS). *Cereb Cortex*. 2010 Mar;20(3):561-9. Epub 2009 Jun 22
- Lawrence N.S., Jollant F., O'Daly O., Zelaya F., Phillips M.L. Distinct Roles of Prefrontal Cortical Subregions in the Iowa Gambling Task. 2009 Nov; 19(5): 1134-1143.
- Lenroot RK, Schmitt JE, Ordaz SJ, Wallace GL, Neale MC, Lerch JP, Kendler KS, Evans AC, Giedd JN. Differences in genetic and environmental influences on the human cerebral cortex associated with development during childhood and adolescence. *Hum Brain Mapp*. 2007 Nov 27; [Epub ahead of print] PMID: 18041741
- Luna B, Velanova K, Geier CF. Development of eye-movement control. *Brain Cogn*. 2008 Dec;68(3):293-308. Epub 2008 Oct 19
- Mata I, Perez-Iglesias R, Roiz-Santiañez R, Tordesillas-Gutierrez D, Pazos A, Gutierrez A, Vazquez-Barquero JL, Crespo-Facorro B. Gyrfication brain abnormalities associated with adolescence and early-adulthood cannabis use. *Brain Research*. 2010:297-304
- Nelson CA 3rd, Zeanah CH, Fox NA, Marshall PJ, Smyke AT, Guthrie D. Cognitive recovery in socially deprived young children: the Bucharest Early Intervention Project. *Science*. 2007 Dec 21;318(5858):1937-40
- Perrin JS, Leonard G, Perron M, Pike GB, Pitiot A, Richer L, Veillette S, Pausova Z, Paus T. Sex differences in the growth of white matter during adolescence. *Neuroimage*. 2009 May 1;45(4):1055-66. Epub 2009 Jan 24
- Plessen KJ, Bansal R, Zhu H, Whiteman R, Amat J, Quackenbush GA, Martin L, Durkin

- K, Blair C, Royal J, Hugdahl K, Peterson BS. Hippocampus and Amygdala Morphology in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Jul;63(7):795-807.
- Pluye P, Lehingue Y, Aussilloux C, Popa I, Aiguesvives C. Mental and behavior disorders in children placed in long term care institutions in Hunedoara, Cluj and Timis, Romania *Sante*. 2001 Jan-Feb;11(1):5-12
  - Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento Politiche Antidroga, Relazione al Parlamento 2010.
  - Shaw P, Kabani NJ, Lerch JP, Eckstrand K, Lenroot R, Gogtay N, Greenstein D, Clasen L, Evans A, Rapoport JL, Giedd JN, Wise SP. Neurodevelopmental trajectories of the human cerebral cortex. *J Neurosci*. 2008 Apr 2;28(14):3586-94.PMID: 18385317
  - Shaw P, Lerch J, Greenstein D, Sharp W, Clasen L, Evans A, Giedd J, Castellanos FX, Rapoport J. Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 May;63(5):540-9.
  - Smyke AT, Zeanah CH Jr, Fox NA, Nelson CA 3rd. A new model of foster care for young children: the Bucharest early intervention project. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2009 Jul;18(3):721-34
  - Sowell, E.R. et al. (2004) Longitudinal mapping of cortical thickness and brain growth in normal children. *J. Neurosci*. 24, 8223-8231
  - Sowell ER, Peterson BS, Kan E, Woods RP, Yoshii J, Bansal R, Xu D, Zhu H, Thompson PM, Toga AW. Sex differences in cortical thickness mapped in 176 healthy individuals between 7 and 87 years of age. *Cereb Cortex*. 2007 Jul;17(7):1550-60. Epub 2006 Aug 31
  - Taylor AG, Goehler LE, Galper DI, Innes KE, Bourguignon C. Top-down and bottom-up mechanisms in mind-body medicine: development of an integrative framework for psychophysiological research. *Explore (NY)*. 2010 Jan;6(1):29-41
  - White T, Su S, Schmidt M, Kao CY, Sapiro G. The development of gyrification in childhood and adolescence. *Brain Cogn*. 2010 Feb;72(1):36-45. Epub 2009 Nov 25.
  - Zeanah CH, Egger HL, Smyke AT, Nelson CA, Fox NA, Marshall PJ, Guthrie D. Institutional rearing and psychiatric disorders in Romanian preschool children. *Am J Psychiatry*. 2009 Jul;166(7):777-85. Epub 2009 Jun 1